PCT ORGANIZACION MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(51) Clasificación Internacional de Patentes 6 :
C07C 277/08, A23L 3/3526, C07C 231/02, A61K 7/075, 7/32, C07C 279/14

A1

(11) Número de publicación internacional: **WO 96/21642**

(43) Fecha de publicación internacional: 18 de Julio de 1996 (18.07.96)

(21) Solicitud internacional: PCT/ES95/00027

(22) Fecha de la presentación internacional: 8 de Marzo de 1995 (08.03.95)

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 9500061 10 de Enero de 1995 (10.01.95) ES

(71) Solicitante *(para todos los Estados designados salvo US)*: LABORATORIOS MIRET, S.A. [ES/ES]; Polígono Industrial Can Parellada, Calle Hercules, 18, Les Fonts-de-Terrasa, E-08228 Barcelona (ES).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/solicitantes *(sólo US)*: INFANTE MARTINEZ-PARDO, Marta Rosa [ES/ES]; C.S.I.C. Dpto de Technología de Tensioactivos, Calle Jordi Girona, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). CONTIJOCH MESTRES, Agustín [ES/ES]; Polígono Industrial Can Parellada, Calle Hercules, 18, Les Fonts-de-Terrasa, E-08228 Barcelona (ES). ERRA SERRABASA, Pilar [ES/ES]; C.S.I.C. Dpto de Technología de Tensioactivos, Calle Jordi Girona, 18-26, E-08034 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: PONTI SALES, Adelaida; Pg. de Gràcia, 33, E-08007 Barcelona (ES).

(81) Estados designados: CA, US, Patente europea (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Publicada
Con informe de búsqueda internacional.

(54) Title: PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF CATIONIC SURFACTANTS OBTAINED FROM THE CONDENSATION OF FATTY ACIDS WITH ESTERIFIED DIBASIC AMINOACIDS, AND THEIR APPLICATION AS ANTIMICROBIAL AGENTS

(54) Título: PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE TENSIOACTIVOS CATIONICOS DERIVADOS DE LA CONDENSACION DE ACIDOS GRASOS CON AMINOACIDOS DIBASICOS ESTERIFICADOS Y SU APLICACION COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS

(57) Abstract

The process comprises a first step of esterification of an aminoacid and is characterized by a second step of condensation of a fatty acid chloride with an esterified amino acid derivative. It relates to the synthesis of surfactant compounds of the cationic type comprised of natural dibasic aminoacids (and any of their homologues) which have been conveniently modified in order to obtain products for specific applications such as antimicrobial agents (biocides). Non toxic catalysts and reaction means are used and a final product free of impurities is obtained. The cost is reduced due to the utilization of more economical raw materials and less complex installations.

(57) Resumen

El procedimiento comprende una primera etapa de esterificación de un aminoácido y se caracteriza por el hecho de que en una segunda etapa tiene lugar la condensación de un cloruro de ácido graso con un derivado de aminoácido esterificado. Se refiere a la síntesis de compuestos tensioactivos de tipo catiónico constituidos por aminoácidos dibásicos naturales (y cualquiera de sus homólogos) modificados convenientemente con el objeto de conseguir productos con aplicaciones específicas como agentes antimicrobianos (biocidas). Se utilizan medios de reacción y catalizadores no tóxicos y se obtiene un producto final exento de impurezas. El coste es reducido debido a la utilización de primeras materias más económicas e instalaciones más simples.

UNICAMENTE PARA INFORMACION

Códigos utilizados para identificar a los Estados parte en el PCT en las páginas de portada de los folletos en los cuales se publican las solicitudes internacionales en el marco del PCT.

AM	Armenia
AT	Austria
AU	Australia
BB	Barbados
BE	Bélgica
BF	Burkina Faso
BG	Bulgaria
BJ	Benin
BR	Brasil
BY	Belarús
CA	Canadá
CF	República Centroafricana
CG	Congo
CH	Suiza
CI	Côte d'Ivoire
CM	Camerún
CN	China
CS	Checoslovaquia
CZ	República Checa
DE	Alemania
DK	Dinamarca
EE	Estonia
ES	España
FI	Finlandia
FR	Francia
GA	Gabón
GB	Reino Unido
GE	Georgia
GN	Guinea
GR	Grecia
HU	Hungría
IE	Irlanda
IT	Italia
JP	Japón
KE	Kenya
KG	Kirguistán
KP	República Popular Democrática de Corea
KR	República de Corea
KZ	Kazajstán
LI	Liechtenstein
LK	Sri Lanka
LR	Liberia
LT	Lituania
LU	Luxemburgo
LV	Letonia
MC	Mónaco
MD	República de Moldova
MG	Madagascar
ML	Malí
MN	Mongolia
MR	Mauritania
MW	Malawi
MX	México
NE	Níger
NL	Países Bajos
NO	Noruega
NZ	Nueva Zelandia
PL	Polonia
PT	Portugal
RO	Rumania
RU	Federación Rusa
SD	Sudán
SE	Suecia
SG	Singapur
SI	Eslovenia
SK	Eslovaquia
SN	Senegal
SZ	Swazilandia
TD	Chad
TG	Togo
TJ	Tayikistán
TT	Trinidad y Tabago
UA	Ucrania
UG	Uganda
US	Estados Unidos de América
UZ	Uzbekistán
VN	Viet Nam

PROCEDIMIENTO PARA LA SINTESIS DE TENSIOACTIVOS CATIONICOS DERIVADOS DE LA CONDENSACION DE ACIDOS GRASOS CON AMINOACIDOS DIBASICOS ESTERIFICADOS Y SU APLICACION COMO AGENTES ANTIMICROBIANOS

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de productos tensioactivos catiónicos, cuya parte hidrófila está constituida por un aminoácido dibásico esterificado y su parte hidrófoba consiste en un ácido graso unido al grupo α-amino del aminoácido a través de un enlace amida.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La aplicación de compuestos tensioactivos catiónicos como agentes antimicrobianos ha sido extensamente estudiada.

Como antecedentes de la presente solicitud de patente pueden citarse las siguientes patentes: JP 7416005; JP 7505350; JP 723571; JP 7783942; JP73118516; JP 8153280; GB 1352420, y, US 3985722.

Existen antecedentes de aplicación de compuestos de naturaleza semejante en campos tales como cosmética (ver patente GB 1352420), dentífricos (JP 51023571) y acondicionadores del cabello (GB 2140297).

En las patentes EP 320 976 y GB 1352420 se describe la síntesis de compuestos semejantes a los obtenidos en el procedimiento de la invención (tales como sales de pirrolidin carboxilato). El procedimiento de síntesis se realiza siguiendo un orden y unas condiciones de reacción determinados: condensación del ácido graso sobre el aminoácido en un medio organo-acuoso, posterior esterificación del N-acil-aminoácido con el alcohol correspondiente saturado con ácido clorhídrico y final formación de sal con pirrolidin carboxilato.

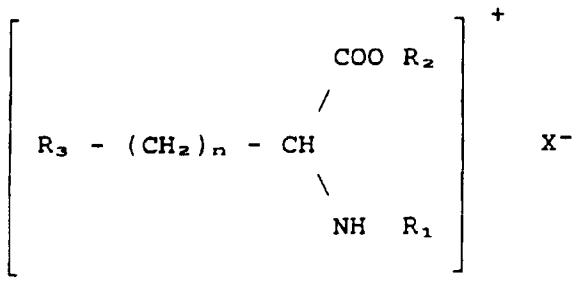
En la patente US 3985722 el reactivo acilante es una mezcla del ácido graso y anhidrido sulfúrico, realizándose la reacción en presencia de trietanolamina.

En la patente ES 512643 la preparación de los compuestos objeto de la presente solicitud comprende una primera etapa de esterificación y una segunda etapa de condensación de un derivado de aminoácido esterificado con un ácido graso, utilizando directamente el ácido graso sin derivatizar y empleando diciclohexilcarbodiimida como agente de condensación.

DESCRIPCION DE LA INVENCION

Es objeto de la presente invención preparar con buen rendimiento y pureza, tensioactivos catiónicos derivados de aminoácidos dibásicos, a partir de materias primas y catalizadores no tóxicos, minimizándose el coste energético y obteniéndose un producto final libre de impurezas, con aplicaciones específicas como agentes antimicrobianos.

La presente invención está relacionada con la preparación de moléculas que responden a la fórmula:



donde:

X^- : puede ser : Br^-, Cl^-, HSO_4^-

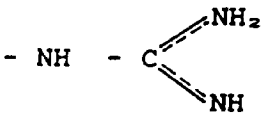
R_1 : es una cadena alquílica lineal de un ácido o hidroxiácido graso saturado de 8 a 14 átomos de carbono,

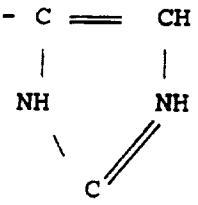
unido al grupo α-amino del aminoácido a través de un enlace amídico.

R_2 : puede ser un resto alquílico lineal o ramificado de 1 a 12 átomos de carbono o aromático.

R_3 : puede ser

- NH_3





pudiendo variar n desde 0 hasta 4

Los materiales de partida utilizados pueden ser:

- aminoácidos de calidad técnica.
- cloruros de ácidos grasos de calidad técnica.
- agua desionizada.
- sosa y ácido clorhídrico de calidad técnica.

El procedimiento a que se refiere esta patente consta básicamente de dos etapas.

1a.- Esterificación del grupo carboxilico del α-aminoácido con alcoholes C_1 - C_{12}, lineales, ramificados o aromáticos, utilizando como reactivo cloruro de tionilo, y aprovechando el calor de reacción para llevarlo a cabo.

2a.- Condensación de la cadena alquílica lineal de ácido graso C_8-C_{14} al grupo α-amino a partir del cloruro de ácido correspondiente en un medio acuoso alcalino.

En la etapa de esterificación del ácido carboxílico de un α-aminoácido se puede utilizar cualquier aminoácido comercial, siendo de preferencia los aminoácidos dibásicos, en particular la L(+) arginina.

La segunda etapa de condensación del cloruro de ácido graso o del hidroxiácido con el éster del aminoácido se efectúa en un medio acuoso alcalino sin necesidad de la utilización de ningún solvente orgánico. Dicha condensación se lleva a cabo a un pH alcalino, con preferecnia a un pH comprendido entre 8 y 10.

El pH alcalino se consigue por adición al medio acuoso de un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio.

Una vez efectuada la condensación se recupera el producto mediante centrifugación del producto precipitado después de ajustar el medio a un pH prácticamente neutro, preferiblemente a un pH comprendido entre 6 y 7, por adición de un ácido inorgánico, preferiblemente ácido clorhídrico.

Preferentemente, en el procedimiento de la invención la esterificación del aminoácido con alcoholes C1 - C12, en particular etanol, tiene lugar añadiendo cloruro de tionilo sobre una suspensión de arginina en alcohol preparada a temperatura ambiente.

El procedimiento de la invención difiere de los procedimientos anteriores tanto en la etapa de esterificación como en la etapa de condensación.

En la etapa de estrificación se utilizan los mismos reactivos y el mismo catalizador que en la patente ES 512643, pero la secuencia de la reacción es distinta. No se mezclan simultáneamente los reactivos (arginina y etanol) con el catalizador (cloruro de tionilo) sino que se añade el catalizador posteriormente a los reactivos. De este modo, la reacción de la invención es exotérmica, con lo cual se aprovecha el calor desprendido con el cor-

respondiente ahorro energético durante esta fase del proceso.

En la etapa de condensación los componentes son distintos. Así, por ejemplo, en la patente ES 512643 se utilizan DMF (dimetiformamida), diciclohexilcarbodimida y un ácido graso, mientras que en la invención se utilizan agua, sosa y un cloruro de ácido graso. Se trata, pues, de una condensación del cloruro de ácido graso en medio acuoso, separándose el clorhidrato del derivado correspondiente.

Por lo tanto, el procedimiento de la invención es sustancialmente distinto de los procedimientos anteriores en cuanto a las materias primas y catalizadores no tóxicos utilizados y la exención de impurezas en los productos finales obtenidos, característica diferencial muy importante en cuanto elimina las interferencias que dichas impurezas pueden producir en la aplicación final como agentes antimicrobianos. Debido a las materias utilizadas el costo del procedimiento también resulta menor y las instalaciones más simples.

La presente invención se refiere también a la aplicación de los productos obtenidos por el procedimiento citado como agentes antimicrobianos (biocidas).

Los productos descritos carecen de efectos irritantes dérmicos y de actividad ulcerogénica gástrica significativa, no son mutagénicos (según test de Ames) a las dosis habituales de uso en sus campos de aplicación y presentan valores de DL_{50} por vía oral superiores a 2000 mg/kg. (La DL_{50} es una forma de expresar la toxicidad de cualquier producto y se define como la dosis mínima, expresada en mg de producto ensayado por kg del animal experimentado, que produce la muerte del 50% de los animales objeto del ensayo).

Los productos descritos son capaces de formar agregados supramoleculares de tipo micelas, cristales

líquidos, emulsiones y microemulsiones en sistemas binarios, ternarios, cuaternarios, cuya tecnología es aplicable a muchos campos industriales tales como la cosmética, la dermofarmacia o la alimentación.

EJEMPLOS

A continuación se detallan varios ejemplos:

Uno de obtención y cuatro de aplicación: dos en la industria cárnica y dos en la cosmética.

EJEMPLO I

Describiremos el proceso de obtención a escala de laboratorio de un producto concreto: el monoclorhidrato de la lauramida del éster etílico de la L (+) Arginina.

Como se ha mencionado en la memoria el proceso consta de dos etapas.

PRIMERA ETAPA

Preparación del diclorhidrato del éster etílico de la L (+) Arginina.

En un reactor de vidrio de 2 litros de capacidad con tapa de cinco bocas y provisto de agitación mecánica, condensador de reflujo, entrada de nitrógeno gas, embudo de adición y termómetro, se suspende 1 equivalente de L (+) Arginina clorhidrato en 200 ml. de alcohol etílico básicamente exento de agua, a temperatura ambiente, y se conecta la agitación.

Acto seguido se añade gota a gota, y durante un período de dos horas, 1,3 equivalente de cloruro de tionilo, manteniendo el reflujo por calefacción. Cuando la mezcla llegue a la temperatura de ebullición se agita durante tres horas más, finalizadas la cuales se elimina el disolvente evaporándolo a presión reducida repetidas veces, con previas adiciones de etanol seco.

SEGUNDA ETAPA

Preparación del monoclorhidrato de la lauramida del éster etílico de la L(+) Arginina.

Se disuelve en agua el crudo de la reacción anterior, se neutraliza con hidróxido sódico acuoso, y posteriormente se lleva a pH 8-10 en el cual se mantiene durante el resto de la reacción, mientras que se añaden, gota a gota, 1,1 equivalente de cloruro de lauroilo, manteniendo la temperatura de la mezcla por debajo de 20°C por medio del adecuado baño refrigerante con etilenglicol.

Finalizada la adición se mantiene la agitación durante dos horas más, ajustando finalmente el pH a valores 6 - 7 con ácido clorhídrico. Finalmente se filtra el crudo de reacción, obteniéndose un sólido blanco de aspecto nacarado, de riqueza 80 - 85 P/P sobre el producto inicialmente esperado.

EJEMPLO II

Describiremos la aplicación del producto obtenido según el proceso descrito en el ejemplo I, como conservante en la industria cárnica, concretamente de jamón cocido.

Con la finalidad de evaluar la actividad antimicrobiana del producto obtenido según el proceso descrito en el ejemplo I, se ha efectuado un ensayo a escala industrial en una planta de fabricación de jamón cocido, según se explica seguidamente:

En un depósito de 100 l que contiene la salmuera de inyección para los jamones se adiciona el producto (monoclorhidrato de la lauramida del éster etílico de la L(+) arginina) en una cantidad tal que resulte una dosis de 2g de producto por 1000g de jamón tratado.

Siguiendo los métodos industriales habituales se

inyectan los jamones con dicha salmuera, se procede al masaje durante 48 horas con bombos al vacio y a una posterior cocción (a 69°C en el corazón de la pieza), tras lo cual se procede a su envasado. A partir de aquí se hace un estudio microbiológico durante cuatro meses, periodo durante el cual las piezas se han sometido a condiciones extremas de almacenaje.

La evaluación de la eficacia del producto como conservador de los jamones (por su efecto antimicrobiano) se ha llevado a cabo a través de ensayos microbiológicos determinándose el nivel de contaminación microbiana (en concreto bacteriana, en este caso) presente en las piezas.

El método de determinación es el de contaje de viales en placa determinándose bacterias aerobias mesófilas totales, enterobactereáceas y microbiota heteroláctica.

Los resultados obtenidos al cuarto mes son los siguientes:

	UFC/g	
	S.C.	C.P.
Aerobias mesófilas totales	$2 \cdot 10^5$	$1,5 \cdot 10^3$
Enterobactereáceas	$3,5 \cdot 10^3$	ausencia
Heterolácticas	$1 \cdot 10^2$	ausencia

(Los resultados se expresan en unidades formadoras de colonias (VFC) (bacterias) por gramo)

La columna marcada S.C. corresponde a producto sin conservante; a la marcada C.P. se le ha añadido el producto objeto del ejemplo a la dosis descrita.

De los resultados obtenidos se desprende claramente la eficacia del producto que rebaja notablemente el nivel del primer microorganismo citado (hasta niveles tolerables para una no putrefacción del jamón) y los elimina totalmente en los otros dos casos.

EJEMPLO III

Este ejemplo consiste en la repetición del anterior ensayo inyectando los jamones con salmuera conteniendo el producto objeto del ejemplo II (columna C.P.) y, a título de comparación, en otro grupo de jamones, con salmuera conteniendo un conservante químico tradicional a base de sorbato potásico y p-hidroxibenzoato de propilo (columna CT).

Los resultados obtenidos son los siguientes:

	UFC/8	
	C.T.	C.P.
Aerobias mesófilas totales	$1 \cdot 10^3$	ausencia
Enterobactereáceas	ausencia	ausencia
Heterolácticas	ausencia	ausencia

de donde se desprende una mejor eficacia del producto propuesto sobre el conservante químico tradicional utilizado como referencia. Ello abunda sobre la bondad del producto propuesto dadas además sus características de inocuidad.

Nótese que el valor absoluto de los contajes puede variar de un ensayo a otro debiendo tenerse en cuenta las tendencias.

EJEMPLO IV

Describiremos la aplicación del producto en la industria cosmética, concretamente su uso como conservante en la preparación de un champú.

Se prepara, a nivel de laboratorio, una cantidad (5Kg) de champú, siguiendo una formulación clásica, expresada en % p/p:

Lauril sulfato sódico al 25%	30%
Dietanolamida láurica	5%
Conservante (el mismo de los ej. I y II)	0,04 - 0,05%
Agua desionizada	hasta 100%

(no se incluye perfume ni colorante pues no inciden en el proceso de conservación).

Se prepara otra cantidad análoga de champú con la misma fórmula pero sin conservantes para utilizarlo como referencia.

La actividad antimicrobiana de ambos se determina mediante una adaptación del test de "Challenge" en el que se disponen muestras de ambos champús añadiéndoles a todas ellas un inoculo combinado de levaduras, bacterias y hongos de las siguientes especies y cepas:

Escherichia coli (ATCC nº 9027)
Stephylococcus aureus (ATCC nº 8739)
Psendomonas aureoginosa (ATCC nº 9077)
Candida albicans (ATCC nº 10231)
Aspergillus niger (ATCC nº 16404)

El test consiste en contaminar una cierta cantidad del champú de las mencionadas muestras inoculándolas con varios microorganismos conocidos y ver su evolución a un tiempo y temperatura determinados (37°C en n/caso).

En nuestro caso los contajes en placa se efectúan a diversos tiempos de incubación, dando los resultados detallados a continuación, de los que se deduce claramente (por el descenso del número de colonias) la efectividad del producto en el champú comparándolo con el de referencia que no lleva el producto.

COLONIAS/ GRAMO FORMULACION

TIEMPO DE LA INCUBACION	1a inoculación							
MUESTRA	0 horas		24 horas		3 dias		7 dias	
	NTB	HyL	NTB	HyL	NTB	HyL	NTB	HyL
Referencia (sin conservantes)	$3 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^5$	$3 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^6$	$3 \cdot 10^6$	$5 \cdot 10^2$	$6 \cdot 10^6$	<10
Con 0,4% del producto objeto del ejemplo	$3 \cdot 10^6$	$2 \cdot 10^5$	< 10	<10	<10	<10	<10	<10

donde NTB = número total de bacterias

HyL = número de hongos y levaduras

COLONIAS/ GRAMO FORMULACION

TIEMPO DE LA INCUBACION	2a inoculación							
MUESTRA	0 horas		24 horas		3 dias		7 dias	
	NTB	HyL	NTB	HyL	NTB	HyL	NTB	HyL
Referencia (sin conservantes)	$5 \cdot 10^7$	$3 \cdot 10^5$	$5 \cdot 10^7$	$5 \cdot 10^6$	$7 \cdot 10^7$	$4 \cdot 10^3$	$7 \cdot 10^7$	$1 \cdot 10^3$
Con 0,4% del producto objeto del ejemplo	$5 \cdot 10^7$	$3 \cdot 10^5$	$4 \cdot 10^6$	$1 \cdot 10^2$	<10	<10	<10	<10

EJEMPLO V

En este ejemplo, se efectúa un ensayo de su eficacia como conservante en un desodorante que se presenta en aerosol y cuya formulación expresada en % p/p

es como sigue:

1,2 propilenglicol	1%
Etanol	40%
Conservante (el mismo de los ej. anteriores)	0,4 - 0,5%
Agua desionizada	hasta 100%

(no se incluye perfume pues no incide en el proceso de conservación; tampoco se incluye el propelente)

La actividad antimicrobiana se determina midiendo el halo de inhibición producidos en los cultivos en placa de agar de las siguientes cepas:

Pseudomona aureoginosa (ATCC nº 9027)
Staphylococcus aureas (ATCC nº 8739)
Escherichia coli (ATCC nº 9027)
Candida albicans (ATCC nº 10231)
Aspergillus niger (ATCC nº 16404)

Las placas se incuban en estufa 18 horas a 37°C'
Se obtienen los siguiente resultados

DIAMETRO DEL HALO DE INHIBICION
(+13 mm disco muestra)

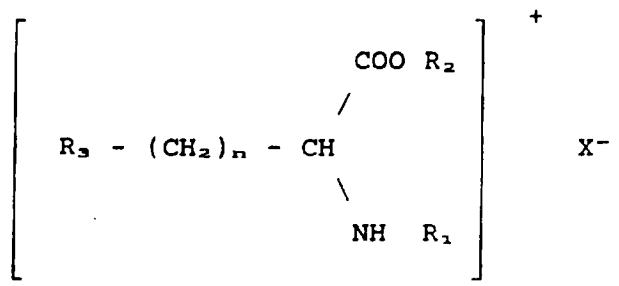
MICROORGANISMO ENSAYADO	Muestra con 0,4% del conservante ensayado	Muestra Control (sin conservante)
Staphylococcus aureus	30	13
Pseudomonas aureoginosa	28	13
Escherichia coli	26	13
Candida albicans	15	13
Aspergillus niger	20	13

Los resultados muestran claramente la eficacia: en las muestras control no se da halo de inhibición (13mm no cuentan pues corresponde al disco central porta-muestras), mientras que aquellos que llevan conservantes lo producen en dimensiones considerables.

- . -

R E I V I N D I C A C I O N E S

1.- Procedimiento para la síntesis de tensioactivos catiónicos derivados de la condensación de ácidos grasos con aminoácidos dibásicos esterificados, de formula:



donde:

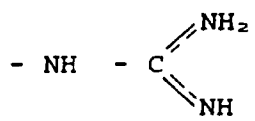
X^- : puede ser : Br^-, Cl^-, HSO_4^-

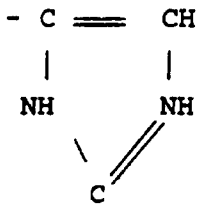
R_1 : es una cadena alquílica lineal de un ácido o hidroxiácido graso saturado de 8 a 14 átomos de carbono unido al grupo α-amino del aminoácido a través de un enlace amídico.

R_2 : puede ser un resto alquílico lineal o ramificado de 1 a 12 átomos de carbono o aromático.

R_3 : puede ser

- NH_3





pudiendo variar n desde 0 hasta 4

que comprende una primera etapa de esterificación de un aminoácido, caracterizado por el hecho de que en una segunda etapa tiene lugar la condensación de un cloruro de ácido graso con un derivado de aminoácido esterificado.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de utilizar aminoácidos dibásicos, en particular L(+)arginina.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la esterificación del aminoácido con alcoholes C1 - C12, en particular etanol, tiene lugar añadiendo cloruro de tionilo sobre una suspensión de arginina en alcohol preparada a temperatura ambiente.

4.- Procedimiento, según la reivindiciación 1, caracterizado por el hecho de que la segunda etapa de condensación de ácidos grasos con el grupo amino de los aminoácidos dibásicos esterificados se lleva a cabo utilizando el cloruro de dichos ácidos grasos saturados de 8 a 14 átomo de carbono o el cloruro de los hidroxiácidos de la misma longitud de cadena.

5.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 o 3, caracterizado por el hecho de que la condensación del cloruro del ácido graso o del hidroxiácido con el éster del aminoácido tiene lugar en un medio acuoso alcalino.

6.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 o 5, donde el medio de reacción se mantiene a pH entre 8 y 10 por adición de hidróxido sódico.

7.- Procedimiento, según las reivindicaciones anteriores, donde la separación del producto obtenido se lleva a cabo por centrifugación del crudo de reacción, previo ajuste de su pH a valores comprendidos entre 6 y 7 mediante el uso de ácido clorhídrico.

8.- Aplicación de los tensioactivos catiónicos obtenidos por el procedimiento de las reivindicaciones anteriores, y en particular, el monoclorhidrato de la lauramida del éster etílico de la L(+) Arginina, para su utilización como agentes antimicrobianos en general.

9.- Aplicación de los tensioactivos catiónicos obtenidos por el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 6 en los campos concretos de la industria alimentaria y agroalimentaria, en particular en la industria cárnica y también veterinaria, detergencia, cosmética y dermofarmacia.

10.- Aplicación de los tensioactivos catiónicos obtenidos por el procedimiento de las reivindicaciones 1 a 6 en cualquiera de sus formas de polvo, pasta, emulsión o suspensión acuosas u en otro vehículo y en disolución acuosa o en el seno de disolventes varios, particularmente los glicoles.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/ES 95/00027

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07C277/08 A23L3/3526 C07C231/02 A61K7/075 A61K7/32
C07C279/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB,A,1 352 420 (AJINOMOTO KK) 8 May 1974 cited in the application see the whole document ---	1-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 099, no. 15, 10 October 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 122920, GARCIA DOMINGUEZ J J ET AL 'N.alpha.-Acyl-L-alkylaminoguanidinic acids and their salts as surfactants with antimicrobial action' cited in the application see abstract & ES,A,512 643 (ASOCIACION DE INVESTIGACION DE DETERGENTES;SPAIN) 16 February 1983 --- -/--	1-10

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

'E' earlier document but published on or after the international filing date

'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'&' document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 November 1995	12.12.96

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Sánchez García, J.M.

Form PCT ISA 210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter nal Application No
PCT/ES 95/00027

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 12, 20 September 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 119990, INFANTE M R ET AL 'Synthesis and properties of arginine-based cationic surfactants' see abstract & AN. QUIM. (ANQUEX,11302283);92; VOL.88 (5-6); PP.542-7, INST. TECNOL. QUIM. TEX.;SPAIN (ES), ---	1-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 3, 22 July 1985 Columbus, Ohio, US; abstract no. 022878, INFANTE R ET AL 'Surface active molecules: preparation and properties of long chain N.alpha.-acyl-L-.alpha.-amino-.omega.-guanidine alkyl acid derivatives' see abstract & INT. J. COSMET. SCI. (IJCMDW,01425463);84; VOL.6 (6); PP.275-82, CSIC;INST. TECNOL. QUIM. TEXT.; BARCELONA; SPAIN (ES), ---	1-10
A	EP,A,0 320 976 (AJINOMOTO KK) 21 June 1989 cited in the application see page 6, line 1 - line 9 ---	1-10
A	GB,A,2 140 297 (LION CORP) 28 November 1984 cited in the application see claims ---	8-10
A	US,A,3 985 722 (YOSHIDA RYONOSUKE ET AL) 12 October 1976 cited in the application see examples -----	1-7

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inter ial Application No
PCT/ES 95/00027

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB-A-1352420	08-05-74	NONE		
EP-A-0320976	21-06-89	JP-A-	2080667	20-03-90
		JP-A-	2000764	05-01-90
		JP-A-	2131130	18-05-90
		US-A-	5100655	31-03-92
GB-A-2140297	28-11-84	JP-C-	1459157	28-09-88
		JP-A-	59196809	08-11-84
		JP-B-	63005006	01-02-88
US-A-3985722	12-10-76	JP-C-	865557	23-06-77
		JP-A-	50157302	19-12-75
		JP-B-	51041603	11-11-76
		JP-C-	865556	23-06-77
		JP-A-	50088002	15-07-75
		JP-B-	51041602	11-11-76
		FR-A-	2254554	11-07-75
		GB-A-	1483500	17-08-77

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solic. internacional N°
PCT/ES 95/00027

A. CLASIFICACION DE LA INVENCION
CIP 6 C07C277/08 A23L3/3526 C07C231/02 A61K7/075 A61K7/32
C07C279/14

Según la clasificación internacional de patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
CIP 6 C07C

Otra documentación consultada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, y cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	GB,A,1 352 420 (AJINOMOTO KK) 8 Mayo 1974 citado en la solicitud ver el documento completo ---	1-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 099, no. 15, 10 Octubre 1983 Columbus, Ohio, US; abstract no. 122920, GARCIA DOMINGUEZ J J ET AL 'N.alpha.-Acyl-L-alkylaminoguanidinic acids and their salts as surfactants with antimicrobial action' citado en la solicitud ver resumen & ES,A,512 643 (ASOCIACION DE INVESTIGACION DE DETERGENTES;SPAIN) 16 Febrero 1983 --- -/--	1-10

[X] En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales

[X] Véase el Anexo de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica, no considerado como particularmente pertinente

"E" documento anterior, publicado ya sea en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma

"L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada)

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a un empleo, a una exposición o a cualquier otro tipo de medio

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no esta en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención

"X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente

"Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento este combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes

1

Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional	Fecha de expedición del presente informe de búsqueda internacional
24 Noviembre 1995	12.12.96
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional: European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Sánchez García, J.M.

Formulario PCT ISA/210 (segunda hoja) (Julio de 1992)

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solic nternacional N°
PCT/ES 95/00027

C.(continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría*	Identificación de los documentos citados, con indicación, cuando se adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 119, no. 12, 20 Septiembre 1993 Columbus, Ohio, US; abstract no. 119990, INFANTE M R ET AL 'Synthesis and properties of arginine-based cationic surfactants' ver resumen & AN. QUIM. (ANQUEX,11302283);92; VOL.88 (5-6); PP.542-7, INST. TECNOL. QUIM. TEX.;SPAIN (ES), ---	1-10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 103, no. 3, 22 Julio 1985 Columbus, Ohio, US; abstract no. 022878, INFANTE R ET AL 'Surface active molecules: preparation and properties of long chain N.alpha.-acyl-L-.alpha.-amino-.omega.-guan idine alkyl acid derivatives' ver resumen & INT. J. COSMET. SCI. (IJCMDW,01425463);84; VOL.6 (6); PP.275-82, CSIC;INST. TECNOL. QUIM. TEXT.; BARCELONA; SPAIN (ES), ---	1-10
A	EP,A,0 320 976 (AJINOMOTO KK) 21 Junio 1989 citado en la solicitud ver página 6, línea 1 - línea 9 ---	1-10
A	GB,A,2 140 297 (LION CORP) 28 Noviembre 1984 citado en la solicitud ver reivindicaciones ---	8-10
A	US,A,3 985 722 (YOSHIDA RYONOSUKE ET AL) 12 Octubre 1976 citado en la solicitud ver ejemplos -----	1-7

1

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre miembros de la familia de patentes

Solic Internacional N°
PCT/ES 95/00027

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
GB-A-1352420	08-05-74	NINGUNO		
EP-A-0320976	21-06-89	JP-A-	2080667	20-03-90
		JP-A-	2000764	05-01-90
		JP-A-	2131130	18-05-90
		US-A-	5100655	31-03-92
GB-A-2140297	28-11-84	JP-C-	1459157	28-09-88
		JP-A-	59196809	08-11-84
		JP-B-	63005006	01-02-88
US-A-3985722	12-10-76	JP-C-	865557	23-06-77
		JP-A-	50157302	19-12-75
		JP-B-	51041603	11-11-76
		JP-C-	865556	23-06-77
		JP-A-	50088002	15-07-75
		JP-B-	51041602	11-11-76
		FR-A-	2254554	11-07-75
		GB-A-	1483500	17-08-77